

unausgefüllter die *Brillouin*-Zone des Elektronengases des Metalls ist. So zeigen die γ -Phasen, die fast vollständig besetzte Energieniveaus haben, ein Minimum der Smp.-Depression. Diese Befunde werden in der Weise gedeutet, dass die den Gitterzusammenhalt bewirkenden Elektronen der ausgebreiteten Substanz in das Elektronengas der Metallunterlage eintauchen, wodurch ihre Dichte in der dünnen Schicht verringert, und damit der Smp. der letzteren erniedrigt wird. Befunde und Deutung stehen in guter Übereinstimmung mit den auf dem Gebiete der heterogenen Katalyse existierenden Erfahrungen.

Zürich 6, Vogelsangstr. 5.

101. Über die Alkylierung der rac. Dihydro-nor-lysergsäuren und Berichtigung zur 32. Mitteilung dieser Reihe.

33. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll und J. Rutschmann.

(12. III. 54.)

Die Totalsynthese der Dihydro-nor-lysergsäuren²⁾ hat die Möglichkeit geschaffen, diese Körper als Muttersubstanzen für die Herstellung zahlreicher neuer Verbindungen zu verwenden, bei denen an Stelle der N-Methylgruppe der natürlichen Lysergsäuren verschiedenartige Substituenten eingeführt sind. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir als erste Gruppe derartiger Abwandlungsprodukte eine Reihe von homologen Dihydro-lysergsäuren mit unverzweigten, aliphatischen Seitenketten.

Da sich die bisher einzige Methode zur Einführung einer Methylgruppe in die 6-Stellung der Dihydro-nor-lysergsäuren, nämlich die thermische Ummethylierung der Nor-methylester³⁾⁴⁾, nicht auf höhere Alkylgruppen ausdehnen liess, sahen wir uns nach einer schonenden, möglichst allgemein anwendbaren Alkylierungsmethode um und fanden, dass die homologen Dihydro-lysergsäureester in guter Ausbeute durch katalytische Hydrierung der Nor-ester zusammen mit einem grossen Überschuss des entsprechenden aliphatischen Aldehyds gewonnen werden können⁵⁾, für die Äthylverbindung beispielsweise nach folgendem Reaktionsschema:

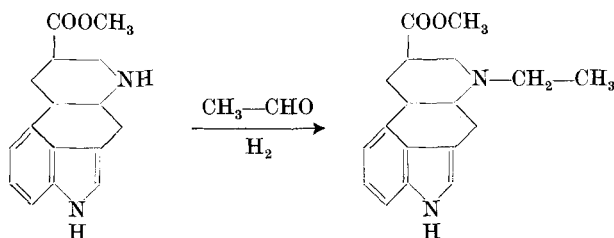
¹⁾ 32. Mitteilung, *Helv.* **36**, 1512 (1953).

²⁾ A. Stoll & J. Rutschmann, *Helv.* **33**, 67 (1950).

³⁾ A. Stoll, J. Rutschmann & W. Schlientz, *Helv.* **33**, 375 (1950).

⁴⁾ A. Stoll & J. Rutschmann, *Helv.* **36**, 1512 (1953).

⁵⁾ Vgl. *Organic Reactions*, Vol. IV, 174, Wiley and Sons, New York 1948.



Das Indolsystem bleibt dabei unbeteiligt, wenn in neutraler Lösung mit wasserfreien Aldehyden gearbeitet wird. Die Reaktion lässt sich glatt bei Normaldruck und Zimmertemperatur mit *Raney*-Nickel als Katalysator durchführen.

Auf diese Weise gelang es auch, unter Verwendung von trockenem Formaldehyd die vier isomeren, racemischen Dihydro-lysergsäuremethylester aus den Nor-estern herzustellen. Dabei sind wir auf einen bedauerlichen Irrtum, der uns in der 32. Mitteilung dieser Reihe²⁾ unterlaufen ist, aufmerksam geworden. Die Verwechslung der beiden Ausgangsmaterialien für zwei der dort beschriebenen Versuche¹⁾ hat uns zu dem unrichtigen Schluss Anlass gegeben, dass die Ummethylierung des Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methylesters und des Dihydro-nor-isolysergsäure(II)-methylesters unter Epimerisierung an C 8 zu Dihydro-isolysergsäure(II) bzw. Dihydro-lysergsäure(II) führe. In Wirklichkeit entsteht aus Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methylester nicht Dihydro-isolysergsäure(II), sondern Dihydro-lysergsäure(II) und aus Dihydro-nor-isolysergsäure(II) nicht Dihydro-lysergsäure(II), sondern Dihydro-isolysergsäure(II). Die Ummethylierungsprodukte der Norester sind denn auch mit den entsprechenden durch reduzierende Methylierung mittels Formaldehyd gewonnenen Estern identisch. Die von uns irrtümlicherweise angenommene „neuartige Epimerisierungsreaktion“²⁾ ist daher aus der Literatur zu streichen; die seinerzeit in diesem Zusammenhang angestellten theoretischen Betrachtungen erfahren eine entsprechende Modifikation.

Da die Benennungen der Nor-säuren von den eindeutig feststehenden Namen der Dihydro-lysergsäuren abgeleitet werden, müssen die beiden Bezeichnungen Dihydro-nor-lysergsäure(II) und Dihydro-nor-isolysergsäure(II), wie sie in unserer 32. Mitteilung verwendet wurden, vertauscht werden³⁾. In der Tab. 1 sind die vier isomeren Dihydro-nor-lysergsäuren und ihre einfachen Derivate mit ihren richtigen Bezeichnungen aufgeführt.

¹⁾ Helv. **36**, 1524, Ziffern 12 und 14.

²⁾ Helv. **36**, 1512 (1953).

³⁾ Ebenso müssen die Namen der aus den beiden Nor-estern durch Formylierung und Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid hergestellten Dihydro-lysergole vertauscht werden. Die Verbindung vom Smp. 207—209° ist als DL-Dihydro-lysergol(II), diejenige vom Smp. 226—229° als DL-Dihydro-isolysergol(II) zu bezeichnen.

Tabelle 1.

Eigenschaften der vier stereoisomeren Dihydro-nor-lysergsäuren
und ihrer einfachen Derivate.

	Dh-nor-lyss.(I) rac.	Dh-nor-lyss.(II) rac.	Dh-nor-iso- lyss.(I) rac.	Dh-nor-iso- lyss.(II) rac.
Freie Säuren	Smp. über 350° polyg. Blättchen aus Wasser	Smp. 237—240° feine Nadeln aus Wasser	Smp. über 350° dünne Prismen aus Wasser	Smp. 320—330° flache Nadeln aus Wasser
Methylester	Smp. 204—206° Prismen aus Essigester	Smp. 151—152° feine Nadeln aus Benzol-Chloro- form	Smp. 161—162° derbe Polyeder aus Benzol	Smp. 75—80° Nadeln aus Methanol-Wasser
6-Acetyl- methylester	Smp. 280—282° mass. Polyeder aus Methanol	Smp. 247—250° rhomb. Platten aus Benzol	Smp. 205—206° mass. Polyeder aus Benzol	Smp. 167—168° feine Krist. Methanol-Wasser
Hydrazide	Smp. 280—281° kl. Drusen aus Methanol-Wasser	Smp. 288—289° Prismen aus Methanol	Smp. 241—242° Blättchen aus Methanol	Smp. 139—140° Nädelchen aus Methanol-Wasser

Aus dieser neuen Zuordnung und den experimentellen Ergebnissen der letzten Mitteilung¹⁾ folgt die interessante Tatsache, dass bei Epimerisierungsreaktionen in der Norsäure-Reihe die sterische Anordnung der Dihydro-lysergsäure(II), in der Reihe der methylierten Verbindungen dagegen die Konfiguration der Dihydro-isolysergsäure(II) begünstigt ist. Des fernern wird gezeigt, dass das neben Dihydro-nor-lysergsäure(I) und Dihydro-nor-isolysergsäure(I) im synthetischen Gemisch der Norsäuren²⁾ vorhandene dritte Isomere nun endgültig als Dihydro-nor-lysergsäure(II) gekennzeichnet ist.

Einige charakteristische Eigenschaften der 6-Alkyl-Derivate der DL-Dihydro-nor-lysergsäure(I) und deren Methylester sind in Tab. 2 zusammengestellt. Allgemein ist zu sagen, dass mit wachsender Länge des Alkylrestes (R) die Löslichkeit der freien Säuren in Wasser gegenüber der Dihydro-lysergsäure(I) noch abnimmt. Bei den Methylestern tritt die Affinität zu Lipoid-Lösungsmitteln immer stärker in Erscheinung, so dass z.B. die Pentyl- und die Hexyl-Verbindung mit wässriger Weinsäure oder Salzsäure aus ihren ätherischen Lösungen nicht mehr ausgeschüttelt werden können, obwohl, wie aus der Tab. 2 hervorgeht, die Basizität der tertiären Aminogruppe gegenüber den niedrigeren Homologen nicht verändert ist. Aus ätherischen Lösungen können die Methylester indessen mit trockenem Chlorwasserstoff als Hydrochloride gefällt werden.

¹⁾ Helv. **36**, 1512 (1953).

²⁾ Helv. **33**, 67 (1950).

Tabelle 2.

Eigenschaften der racemischen Dihydro-lysergsäure und ihrer Homologen, sowie der Methylester dieser Verbindungen.

	6-Alkyl-dihydro-nor-lysergsäuren, rac.	6-Alkyl-dihydro-nor-lysergsäuremethylester, rac.
R = Methyl	Smp. ca. 310° polyg. Blättchen aus Wasser	Smp. 148–150° Blättchen aus Benzol pK _B 7,80
R = Äthyl	Smp. 305° rhomb. Blättchen aus Wasser	Smp. 153–154° Blättchen aus Benzol-Cyclohexan pK _B 7,55
R = n-Propyl	Smp. 279–280° rhomb. Blättchen aus Wasser	Smp. 184–186° Blättchen aus Essigester pK _B 7,75
R = n-Butyl	Smp. 253° quadr. Blättchen aus Methanol	Smp. 175–176° quadr. Platten aus Methanol pK _B 7,88
R = n-Pentyl	Smp. 261–263° quadr. Blättchen aus Methanol	Smp. 151–153° quadr. Blättchen aus Essigester pK _B 7,83
R = n-Hexyl	Smp. 251° quadr. Blättchen aus Methanol	Smp. 107–108° kleine Kristalldrusen aus Cyclohexan pK _B 7,85

Experimenteller Teil.

Die Smp. dieser Arbeit sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt. Die Mikroanalysen und die potentiometrischen Titrationsen (siehe 15. Abschnitt) sind in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Dr. H. v. Bidder und Dr. W. Schöniger) ausgeführt worden.

Die verwendeten aliphatischen Aldehyde wurden vor ihrer Verwendung durch eine wirksame Kolonne fraktioniert. Trockener Formaldehyd wurde durch Zersetzung von getrocknetem Paraformaldehyd im Stickstoffstrom bei 180–190° gewonnen und direkt in der Hydrierapparatur durch Kühlung mit Trockeneis-Aceton kondensiert.

1. DL-Dihydro-lysergsäure(I)-methylester. 2,0 g 50-proz. Nickel-Aluminium-Legierung wurden 30 Min. mit 40 cm³ 40-proz. Kalilauge auf dem Wasserbad erwärmt. Den gebildeten Katalysator wusch man fünfmal durch Dekantieren mit reinem Wasser und dreimal mit Methanol. Diese Operationen wurden im Hydrierkölbchen ausgeführt, das anschliessend mit 500 mg DL-Dihydro-nor-lysergsäure(I)-methylester¹⁾, 25 cm³ abs. Methanol und Formaldehyd aus 5 g Paraformaldehyd beschickt wurde. Man hydrierte bei Atmosphärendruck und Zimmertemperatur während 15 Std., wobei ca. 500 cm³ Wasserstoff verbraucht wurden. Dann filtrierte man die Lösung und dampfte sie im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wurde nun durch Erwärmen mit Acetanhydrid und nachfolgende Verteilung zwischen Chloroform und 10-proz. Weinsäure in das wasserlösliche Tartrat der tertiären Base und die in Chloroform lösliche Acetylverbindung des nicht methylierten Ausgangsmaterials getrennt. Durch Zusatz von Soda zur wässerigen, sauren Lösung und Ausschütteln mit Chloroform erhielt man 370 mg DL-Dihydro-lysergsäure(I)-methylester, der aus Benzol kristallisierte und in allen Eigenschaften mit authentischem Material übereinstimmte. Smp. 148–150° (nach Trocknen im HV. bei 100°).

¹⁾ A. Stoll & J. Rutschmann, Helv. 33, 67, speziell 73 (1950).

2. DL-Dihydro-isolysersäure(I)-methylester. Dieses Isomere wurde ganz analog hergestellt. Man erhielt aus 500 mg Norverbindung¹⁾ 350 mg eines aus Methanol kristallisierten Präparates vom Smp. 156–158°.

3. DL-Dihydro-lysergsäure(II)-methylester und -hydrazid. 450 mg im HV. bei 100° getrockneter DL-Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methylester²⁾ (Smp. 151–152°, aus Benzol-Chloroform 3:1) wurden wie unter 1. beschrieben in Gegenwart von Formaldehyd hydriert und das Produkt entsprechend isoliert. Man erhielt aus der basischen Fraktion (375 mg) durch Kristallisation aus Benzol-Cyclohexan 300 mg reinen DL-Dihydro-lysergsäure(II)-methylester vom Smp. 168–171°. Das daraus durch Erwärmen mit wasserfreiem Hydrazin gewonnene DL-Dihydro-lysergsäure(II)-hydrazid schmolz bei 243–245°.

4. DL-Dihydro-isolysersäure(II)-methylester und -hydrazid. 450 mg im HV. getrockneter DL-Dihydro-nor-isolysersäure(II)-methylester³⁾ (Smp. der Substanz aus Methanol-Wasser vor dem Trocknen 75–80°) wurden wie unter 1. beschrieben in das Methyl-Derivat übergeführt. Es blieb amorph und wurde deshalb direkt in das Hydrazid umgewandelt. Das DL-Dihydro-isolysersäure(II)-hydrazid zeigte den Smp. 227–229° und stimmte auch in den anderen Eigenschaften mit authentischem Material überein.

5. DL-6-Äthyl-dihydro-nor-lysergsäure(I)-methylester und -hydrazid. 500 mg DL-Dihydro-nor-lysergsäure(I)-methylester wurden in 25 cm³ Äthanol mit 5 cm³ Acetaldehyd in Gegenwart von Raney-Nickel 20 Std. hydriert, wobei 2 l Wasserstoff aufgenommen wurden. Das durch die übliche Behandlung mit Acetanhydrid von unverändertem Ausgangsmaterial befreite basische Produkt lieferte bei der Kristallisation aus Benzol-Cyclohexan 500 mg des 6-Äthyl-dihydro-nor-lysergsäureesters in Form feiner Blättchen vom Smp. 153–154°.

$C_{18}H_{22}O_2N_2$ Ber. C 72,45 H 7,43 N 9,39% Mol.-Gew. 298,37
Gef. „ 72,35 „ 7,14 „ 9,42% „ 306 pK_B 7,55

Das aus Methanol kristallisierte Hydrazid besass den Smp. 249–250°.

$C_{17}H_{22}ON_4$ Ber. C 68,43 H 7,43 N 18,78%
Gef. „ 67,99 „ 7,62 „ 18,93%

6. DL-6-Äthyl-dihydro-nor-lysergsäure(I). 100 mg Methylester wurden mit 3 cm³ 2-n. Natronlauge und etwas Äthanol 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt; hierauf wurde die Säure durch Neutralisieren mit Essigsäure ausgefällt. Aus viel siedendem Wasser umkristallisiert bildete sie rhombische Blättchen, die sich beim Erhitzen bei 305° zersetzten. Die Verbindung hielt auch beim Trocknen bei 120° annähernd 2 Mol Kristallwasser zurück, so dass die Analysen mit lufttrockener Substanz ausgeführt wurden⁴⁾.

$C_{17}H_{20}O_2N_2 \cdot 2H_2O$ Ber. C 63,73 H 7,55 N 8,74%
Gef. „ 64,29 „ 7,87 „ 8,80%⁴⁾

7. DL-6-n-Propyl-dihydro-nor-lysergsäure(I)-methylester. Diese Verbindung wurde analog dem Äthyl-Derivat mit Propionaldehyd erhalten. Ausbeute fast quantitativ. Aus Essigester Kristallblättchen vom Smp. 184–186°.

$C_{19}H_{24}O_2N_2$ Ber. C 73,04 H 7,74 N 8,97% Mol.-Gew. 312,40
Gef. „ 72,77 „ 7,86 „ 9,24% „ 313 pK_B 7,75

8. DL-6-n-Propyl-dihydro-nor-lysergsäure(I). Diese wie unter 6. beschrieben gewonnene Säure musste wie die weiter unten beschriebenen höheren Homologen wegen ihrer Schwerlöslichkeit in Wasser auf folgende Art umkristallisiert werden. Man

¹⁾ A. Stoll & J. Rutschmann, Helv. **33**, 67, speziell 73 (1950).

²⁾ A. Stoll & J. Rutschmann, Helv. **33**, 67, speziell 73 (1950); dort noch als Iso(II)-Verbindung bezeichnet.

³⁾ A. Stoll & J. Rutschmann, Helv. **36**, 1512, speziell 1522 (1953); dort noch als Dihydro-nor-lysergsäure(II)-methylester bezeichnet.

⁴⁾ Das trifft auch für die anderen kristallwasserhaltigen Säuren zu, wobei durch unkontrollierbare Schwankungen im Kristallwassergehalt einige der C-Werte etwas ungenau ausgefallen sind.

suspendierte das Rohprodukt in der ca. 200fachen Menge siedendem Methanol, brachte mit etwas mehr als einem Äquivalent 2-n. Natronlauge die Substanz in Lösung, filtrierte diese mit etwas Kohle und säuerte in der Wärme mit Essigsäure auf pH 6 an. Beim Abkühlen fiel die reine Verbindung in Form prächtig glitzernder Blättchen aus. Smp. 279–280° (Zers.).

$C_{18}H_{22}O_2N_2$	Ber. C 72,45	H 7,43	N 9,39%
	Gef. „ 72,04	„ 7,41	„ 9,21%

9. DL-6-n-Butyl-dihydro-nor-lysergsäure(I)-methylester. In diesem Fall wurde der Eindampfrückstand der hydrierten Lösung direkt zur Kristallisation gebracht, da sich darin kein Nor-ester mehr nachweisen liess. Man erhielt aus 1,0 g Dihydro-nor-lysergsäure(I)-methylester und 10 cm³ n-Butyraldehyd 930 mg reine 6-Butyl-Verbindung, die aus Methanol oder Essigester quadratische Platten vom Smp. 175–176° bildete.

$C_{20}H_{26}O_2N_2$	Ber. C 73,59	H 8,03	N 8,58%	Mol.-Gew. 326,42
	Gef. „ 73,58	„ 7,96	„ 8,85%	„ 325 pK_B 7,88

10. DL-6-n-Butyl-dihydro-nor-lysergsäure(I). Diese Säure wurde wie unter 8. angegeben umkristallisiert und erschien in Form glitzernder, quadratischer Blättchen vom Smp. 253° (Zers.).

$C_{19}H_{24}O_2N_2 \cdot H_2O$	Ber. C 69,06	H 7,93	N 8,48%
	Gef. „ 68,63	„ 7,95	„ 8,71%

11. DL-6-n-Pentyl-dihydro-nor-lysergsäure(I)-methylester. Die Hydrierung erfolgte wie in früheren Beispielen. Der Eindampfrückstand löste sich nach Behandlung mit Acetanhydrid klar in Äther, enthielt also keinen Nor-ester mehr. Man kristallisierte das Pentylderivat direkt aus Essigester und erhielt 950 mg quadratische Blättchen vom Smp. 151–153°.

$C_{21}H_{28}O_2N_2$	Ber. C 74,08	H 8,29	N 8,23%	Mol.-Gew. 340,45
	Gef. „ 73,86	„ 8,41	„ 8,37%	„ 340 pK_B 7,83

12. DL-6-n-Pentyl-dihydro-nor-lysergsäure(I). Quadratische Blättchen vom Smp. 261–263°.

$C_{20}H_{26}O_2N_2 \cdot H_2O$	Ber. C 69,74	H 8,19	N 8,13%
	Gef. „ 69,77	„ 8,13	„ 8,04%

13. DL-6-n-Hexyl-dihydro-nor-lysergsäure(I)-methylester. Der Eindampfrückstand der hydrierten Lösung wurde in Äther gelöst und durch Filtration über etwas Aluminiumoxyd gereinigt. Die Hexyl-Verbindung kristallisierte dann aus wenig Cyclohexan in kleinen Kristallaggregaten, die bei 106–108° schmolzen.

$C_{22}H_{30}O_2N_2$	Ber. C 74,54	H 8,53	N 7,90%	Mol.-Gew. 354,48
	Gef. „ 74,44	„ 8,83	„ 8,00%	„ 354 pK_B 7,85

14. DL-6-n-Hexyl-dihydro-nor-lysergsäure(I). Quadratische Blättchen vom Smp. 251°.

$C_{21}H_{28}O_2N_2 \cdot H_2O$	Ber. C 70,36	H 8,44	N 7,82%
	Gef. „ 69,96	„ 8,49	„ 8,04%

15. Ausführung der potentiometrischen Titrationsen. Die Methylester (ca. 1 Millimol) wurden in 4 cm³ 80-proz. Cellosolve durch Zugabe von 1,5 cm³ 0,1-n. Salzsäure in 80-proz. Cellosolve gelöst und die Lösung mit 0,1-n. Natronlauge im selben Lösungsmittel titriert.

Zusammenfassung.

Es wird die Darstellung der vier isomeren, racemischen Dihydro-lysergsäuren und mehrerer Homologer der rac. Dihydro-lysergsäure(I) durch Hydrierung der Dihydro-nor-lysergsäure-methylester mit Formaldehyd bzw. höheren aliphatischen Aldehyden in Gegenwart von Raney-Nickel beschrieben.

Auf Grund der Versuchsergebnisse müssen die in unserer 32. Mitteilung für zwei der isomeren Dihydro-nor-lysergsäuren irrtümlich verwendeten Bezeichnungen Dihydro-nor-lysergsäure(II) und Dihydro-nor-isolysergsäure(II) vertauscht werden. Die Ummethylierung aller Dihydro-nor-lysergsäure-methylester findet ohne Epimerisierung und daher unter Erhaltung der Konfiguration von C 8 statt.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

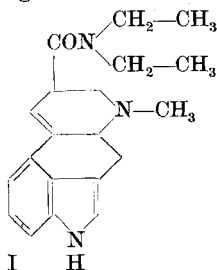
102. Über die Synthese von ^{14}C -Diäthylamin und ^{14}C -Lysergsäure-diäthylamid.

34. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll, J. Rutschmann und A. Hofmann.

(12. III. 54.)

Das Lysergsäure-diäthylamid (I)²⁾ (LSD 25) hat in den letzten Jahren wegen seiner aussergewöhnlich starken, mezcalinartigen Wirkung auf die menschliche Psyche³⁾ in weiten Kreisen grosses Interesse erweckt. Über das Schicksal dieses hochaktiven Wirkstoffes im Körper, über die Art und Weise seines Angriffs auf das Zentralnervensystem oder über eine eventuelle charakteristische Lokalisierung in bestimmten Organen besitzen wir indessen noch keine Anhaltspunkte. Die Anwendung von radioaktiv markiertem LSD im pharmakologischen Versuch vermag unter Umständen gewisse Aufschlüsse über offene Fragen zu geben. Zu diesem Zweck unternahmen wir die Synthese der mit ^{14}C markierten Verbindung.



Die chemische Aufgabe bestand dabei im wesentlichen in der Synthese von ^{14}C -Diäthylamin, das dann nach bekannter Methode²⁾, jedoch unter Anpassung an die kleinen Substanzmengen, mit Lyserg-

¹⁾ 33. Mitteilung, *Helv.* **37**, 814 (1954).

²⁾ A. Stoll & A. Hofmann, *Helv.* **26**, 944 (1943).

³⁾ W. A. Stoll, „Lysergsäure-diäthylamid“, ein Phantastikum aus der Mutterkorngruppe, *Schweizer Arch. f. Neurologie u. Psychiatrie* **60**, 279 (1947).